

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

ı	(51) Classification internationale des brevets 6 :		(11) Numéro de publication internationale: WO 98/011		
i	A61K 33/00	A1	(43) Date de publication internationale:	15 janvier 1998 (15.01.98)	
		!			

- PCT/CA97/00428 (21) Numéro de la demande internationale:
- 18 juin 1997 (18.06.97) (22) Date de dépôt international:
- (30) Données relatives à la priorité: 4 juillet 1996 (04.07.96) CA 2.180.506
- (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT DU N.O. INC. [CA/CA]; 663 McEachran, Outremont, Quebec H2V 3C6 (CA).
- (72) Inventeur; et BLAISE, Gilbert (75) Inventeur/Déposant (US seulement): [CA/CA]; 539 Stuart, Outremont, Quebec H2V 3H1 (CA).
- (74) Mandataires: DUBUC, Jean, H. etc.; Goudreau Gage Dubuc & Martineau Walker, The Stock Exchange Tower, Suite 3400, 800 Place Victoria, P.O. Box 242, Montreal, Quebec H4Z 1E9 (CA).
- (81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, IP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FL, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

- (54) Title: NITRIC OXIDE INHALATION FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF INFLAMMATORY RESPONSE
- (54) Titre: MONOXYDE D'AZOTE INHALE POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES REACTIONS INFLAMMA-TOIRES

(57) Abstract

The use of nitric oxide as a gaseous drug for preventing or controlling inflammatory response following extracorporeal blood circulation in humans and animals is disclosed. The gaseous drug is preferably inhaled and delivered to a human or animal by oral or nasal intubation, during at least part of the pre-operative preparation period, during the operation itself and during part of the post-operative recovery period. The drug is also preferably administered at a concentration of 0.5-80 ppm. The use of nitric oxide is also intended to protect the renal, pulmonary, hepatic and neurological functions following extracorporeal blood circulation, and to cause relaxation of the left ventricle of the cardiac muscle.

(57) Abrégé

Utilisation du monoxyde d'azote en tant que médicament gazeux destiné à prévenir ou à lutter contre les réactions inflammatoires consécutives à une circulation sanguine extracorporelle chez l'homme ou l'animal. Préférablement, le médicament gazeux est inhalé et est administré à l'homme ou à l'animal par intubation orale ou nasale et au moins durant une partie de la phase de préparation opératoire, durant la phase opération et durant une partie de la phase de récupération post-opératoire. Aussi préférablement, le médicament sera administré à une concentration de 0.5 et 80 ppm. L'utilisation du monoxyde d'azote est aussi destinée à préserver les fonctions rénales, pulmonaires, hépatiques et neurologiques suite à la circulation sanguine extracorporelle et à produire un effet relaxant au niveau du ventricule gauche du muscle cardiaque.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL AM AT AU BA BB BB BB BC CF CG CM CCU CD DK EE	Albanie Armic Armic Audriche Australie Azerbaldjan Bosnie-Herzegovine Berbade Belgique Burkina Faso Bulgarie Bénin Brésil Bélarus Canada République centrafricaine Congo Suisse Chte d'Ivoire Cameroun Chine Cuba République schèque Allemagne Danemark Eatonie	RS FI FR GA GB GB GR HU IE IL IS IT JP KE KC LL LK LR	Espagne Finlande France Gabon Royaume-Uni Géorgie Ghana Guinée Grèce Hongrie Irlande Israël Islande Israël Islande Israël Islande Kenya Kirghizistan République populaire démocratique de Corée République de Corée Kazakstan Sainte-Lucie Llechtenstein Sri Lanka Libéria	LS LT LU LV MC MD MG MK ML MN MR MN MR MV MX NE NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SG	Lesotho Lixuanie Luxenbourg Letonie Monaco République de Moldova Madagascar Ex-République yougoslave de Macédoine Mail Mongolie Mauritanie Malawi Mexique Niger Paya-Bas Norvège Nouvelle-Zélande Pologue Porugal Roumanie Rédération de Rusaie Soudan Subde Singapour	SI SK SN SZ TD TG TI TR TT UA UG US VN YU ZW	Slovénie Slovénie Slovénie Senégal Swaziland Tchad Togo Tadjikistan Turkménistan Turquie Trinké-et-Tobago Ukraine Ouganda Ente-Unis d'Amérique Ouzhékistan Viet Nam Yougoslavie Zimbabwe
--	---	---	--	---	--	--	--

1

MONOXYDE D'AZOTE INHALÉ POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES RÉACTIONS INFLAMMATOIRES

La présente invention concerne l'utilisation de monoxyde d'azote pour la fabrication d'un médicament à inhaler destiné à l'homme ou à l'animal. Un tel médicament à inhaler est utilisable à des fins de prévention et/ou de traitement des réactions immunitaires de type inflammatoire provoquées par une circulation sanguine extra-corporelle temporaire, notamment lors d'une opération de chirurgie cardiaque.

10

15

20

5

Le monoxyde d'azote est produit naturellement chez l'homme ou l'animal par une enzyme, la NO-synthase, laquelle est exprimée de façon constitutive dans les cellules endothéliales, dans les plaquettes et dans le système nerveux central et périphérique. Une autre forme de NO-synthase calcium-indépendante peut être induite par différents stimuli, notamment les liposaccharides, dans de nombreuses cellules telles que les macrophages, les lymphocytes, les cellules myocardiques, les cellules endothéliales et musculaires lisses. Le monoxyde d'azote est aussi produit en quantité importante dans les voies respiratoires, particulièrement dans les sinus paranasaux. À chaque inspiration, le monoxyde d'azote ainsi produit est auto-inhalé.

Le monoxyde d'azote est donc un messager biologique important chez l'homme et l'animal.

25

Parallèlement, le NO joue également un rôle déterminant dans le contrôle local de l'hémodynamique.

5

15

20

En effet, la libération de NO par les cellules endothéliales a été mise en évidence en cas de variations du débit sanguin. Le monoxyde d'azote apparaît notamment comme une composante majeure de l'adaptation physiologique du diamètre vasculaire à la perfusion sanguine; ainsi, au niveau coronaire, l'hypérémie réactive est atténuée de façon notoire en l'absence de NO. Inversement, une augmentation chronique du débit sanguin produite par une fistule artérioveineuse augmente les relaxations dépendantes de l'endothélium.

Le NO produit au niveau de la paroi vasculaire et dans les tissus avoisinants participe donc la régulation précise du tonus vasculaire par adaptation du débit sanguin.

En outre, le contrôle par le NO de la perméabilité veinulaire post-capillaire a également été mis en évidence.

Au vu des propriétés physiologiques du NO, son utilisation thérapeutique s'est avérée particulièrement intéressante.

En particulier, le fait que le NO ait la propriété de maintenir une basse pression au niveau de la circulation pulmonaire, d'où il résulte un effet vasodilatateur local, a suggéré son utilisation dans le cadre de traitements thérapeutiques chez des patients atteints de maladies respiratoires, notamment dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire aiguë.

25

Ainsi, l'article de C.D.R. Borland et T.W. Higenbottam, paru sous la référence Eur. Respir. J., 1989, 2, 56-63 et le titre "A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and

carbon monoxide", montre, d'une part, l'influence d'une administration par inhalation de 40 ppm de NO sur l'augmentation de la concentration en oxygène alvéolaire et, d'autre part, que le NO inhalé réagit beaucoup plus vite avec l'hémoglobine que le CO inhalé.

5

La demande de brevet WO 92/10228 et d'autres publications décrivent l'utilisation du NO inhalé pour le traitement de la vasoconstriction pulmonaire et de l'asthme. Ce document enseigne l'utilisation du NO inhalé à des fins thérapeutiques ou diagnostiques dans le cas de maladies respiratoires localisées au niveau des poumons du patient. Il y est notamment expliqué qu'étant donné que le NO qui pénètre dans le circuit sanguin serait rapidement inactivé par combinaison à l'hémoglobine, les effets du NO inhalé seraient limités aux vaisseaux sanguins à proximité du site d'entrée du NO dans la circulation, c'est-à-dire aux microvaisseaux pulmonaires.

15

10

Le brevet US Nº 5,427,797 a trait, quant à lui, à l'utilisation du NO inhalé pour inhiber la coagulation et l'agrégation plaquettaire sanguine qui apparaissent chez des patients atteints de maladies respiratoires aigués, tel le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigué.

20

En résumé, les publications existantes sont principalement axées vers une utilisation du NO inhalé pour le traitement ou la prophylaxie de l'hypertension pulmonaire.

25

L'inventeur de la présente invention a pour la première fois démontré que, de façon surprenante, le NO inhalé peut également être utilisé pour prévenir ou traiter les inflammations consécutives à une circulation sanguine extra-corporelle.

5

10

15

20

25

4

Lors de certaines interventions chirurgicales, il est nécessaire de dévier la circulation sanguine du patient et de mettre en place une circulation sanguine extra-corporelle provisoire. C'est notamment le cas en chirurgie cardiaque, lorsqu'il est nécessaire d'effectuer un remplacement de valve, une correction de malformation congénitale ou un pontage coronarien. De plus, il est nécessaire d'intuber le patient de manière à ventiler mécaniquement. L'intubation signifie donc un arrêt de l'apport de monoxyde d'azote produit au niveau des voies respiratoires et particulièrement dans les sinus paranasaux. Par conséquent, les patients souffrent d'une déficience aiguë en monoxyde d'azote et deviennent ainsi plus susceptibles aux réactions inflammatoires découlant d'une circulation sanguine extra-corporelle.

Durant la chirurgie cardiaque le débit sanguin du coeur est supprimé, celui des poumons est réduit au minimum et celui des autres organes peut être réduit.

La circulation extra-corporelle entraîne l'activation du processus inflammatoire, en particulier la production de cytotoxines et de molécules d'adhésion, et une activation des cellules circulantes, notamment des leucocytes, lesquels migrent vers l'endothélium vasculaire et s'y fixent. Il en résulte des réactions inflammatoires importantes, néfastes et à effets délétères au sein des organes les plus sensibles à l'hypoperfusion sanguine, tels le cerveau, les reins, le foie, le coeur et l'intestin.

Les poumons ne sont pas épargnés puisque l'état inflammatoire y induit des pressions artérielles élevées dues à l'obstruction de la microcirculation par des agrégats de cellules circulantes, en particulier

leucocytaires, et un phénomène de vasoconstriction, et il peut en résulter un oedème pulmonaire.

Il est donc primordial de prévenir ou de traiter très précocement ce problème inflammatoire afin que les troubles et les dégâts occasionnés par l'inflammation soient minimisés, voire éliminés, et par conséquent, ce traitement précoce permet de réduire les coûts hospitaliers de prise en charge du patient étant donné que sa rémission sera, a priori, plus rapide.

10

5

Afin de résoudre ce problème inflammatoire dû à une circulation extra-corporelle, les inventeurs de la présente invention ont mis en évidence l'effet bénéfique d'un apport précoce en NO inhalé.

La présente invention concerne donc l'utilisation de monoxyde d'azote (NO) en tant que médicament ou composante de médicament à inhaler destiné à prévenir ou à lutter contre les réactions inflammatoires consécutives à une circulation sanguine extra-corporelle chez l'homme ou l'animal.

20

25

15

De façon surprenante, l'inventeur de la présente invention a démontré les effets extrapulmonaires résultant d'un traitement par inhalation de monoxyde d'azote suite à une circulation sanguine extra-corporelle. Le mécanisme exact permettant au monoxyde d'azote de voyager dans les vaisseaux sanguin pour se rendre à des organes périphériques, tels foie, reins, cerveau, intestin, coeur, n'est pas complètement élucidé.

WO 98/01142 PCT/CA97/00428

6

De plus, l'inventeur a aussi démontré d'autres effets systémiques du monoxyde d'azote, soit un effet relaxant au niveau du ventricule gauche du muscle cardiaque.

5

Ledit médicament à inhaler est administré à l'homme ou à l'animal, de préférence, au moins durant une partie de la phase de préparation opératoire. En effet, l'administration de NO inhalé au patient (homme ou animal) dès la phase de préparation opératoire, c'est-à-dire la phase de temps précédant la première incision et durant laquelle le patient est anesthésié et intubé, permet de réduire considérablement, voire même d'éviter toute inflammation durant la phase opératoire proprement dite durant laquelle la circulation sanguine extra-corporelle a lieu ainsi que durant la phase post-opératoire.

15

10

De préférence, ledit médicament à inhaler est administré par intubation orale ou nasale à une concentration efficace. Les dispositifs d'administration de NO pouvant être utilisés dans le cadre de la présente invention sont de type classique; à titre d'exemple non limitatif peut être cité le dispositif décrit dans le brevet EP Nº 0 589 751. Cependant, lors de la période de circulation sanguine extra-corporelle, ledit médicament à inhaler pourra aussi être administré à même l'appareil de circulation sanguine comprenant un oxygénateur à membrane ou fonctionnant sur tout autre principe équivalent.

25

20

De manière préférée, ledit médicament à inhaler est un mélange de gaz comprenant le monoxyde d'azote. Cependant, le médicament à inhaler peut aussi être une vaporisation d'une substance contenant du NO ou autrement donneuse de NO.

Préférentiellement, ledit mélange de gaz comprend le monoxyde d'azote et au moins un composé choisi dans le groupe formé par N₂, He, Ar, CO₂, Xe, Kr, O₂ et leurs mélanges. En fait, tout gaz inerte, non-oxydant et sans activité biologique convient.

5

Avantageusement, la concentration de monoxyde d'azote dans ledit médicament à inhaler est comprise entre 0,5 ppm et 80 ppm, de préférence entre 1 et 40 ppm, et préférentiellement encore, entre 3 ppm et 10 ppm, avantageusement de l'ordre de 5 ppm.

10

Le suivi du patient est effectué selon les procédures habituelles, mais des examens complémentaires peuvent néanmoins être inclus, notamment:

- une exploration fonctionnelle respiratoire en phase préopératoire, c'est-à-dire avant intervention, et en phase post-opératoire, en particulier après extubation;
- un enregistrement de l'électrocardiogramme jusqu'à 48 heures après intervention;
 - des analyses biochimiques urinaire et sanguine.

20

15

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront à la lumière de l'exemple de réalisation qui suit, lequel est donné à titre illustratif mais non limitatif.

WO 98/01142 PCT/CA97/00428

8

Exemple 1:

Dans l'exemple qui suit, l'efficacité du médicament selon l'invention a été mise en évidence par comparaison des résultats obtenus pour deux groupes de porcs recevant le médicament de l'invention comprenant le NO à inhaler avec ceux de deux groupes témoins ne recevant pas de NO.

Conformément à ceci, quatre groupes de 5 porcs ont été anesthésiés et mis sous ventilation mécanique.

10

15

25

5

Le groupe 1 est le groupe témoin contrôle.

Le groupe 2 est le groupe témoin hypoxie dans lequel les porcs inhalent un mélange gazeux hypoxique (15% FiO₂) provoquant une vasoconstriction pulmonaire et le déclenchement de réactions inflammatoires.

Le groupe 3 est le groupe recevant du NO inhalé à une concentration de 40 ppm.

Le groupe 4 est le groupe inhalant un mélange gazeux hypoxique contenant 40 ppm de NO.

Afin de permettre une évaluation des effets dûs à l'inhalation de NO, des cathéters ont été posés dans les uretères, l'aorte et la veine rénale et deux marqueurs ont été injectés en continu; il s'agit de l'inuline et de l'acide para-amino-hippurique.

La mesure de la clairance des deux marqueurs permet de calculer le débit sanguin et le taux de filtration glomérulaire. Parallèlement, le débit urinaire est également mesuré.

5

Les résultats obtenus sont figurés dans le tableau ci-dessous.

١	0

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Débit urinaire	. 1	0.9	1.6	1.3
Taux de filtration glomérulaire	1	1	1.9	1.2
Débit sanguin rénal	1	0.7	2.2	0.8

15

Afin de faciliter la lecture du tableau, les valeurs des débits sanguin et urinaire, et du taux de filtration glomérulaire pour le Groupe 1 ont été volontairement fixées à 1; celles données pour les Groupes 2, 3 et 4 correspondent aux facteurs de corrélation.

20

On constate que les porcs recevant du NO inhalé ont un débit urinaire, un taux de filtration glomérulaire et un débit sanguin rénal bien supérieurs aux porcs témoins contrôle.

25

Les réactions de vasoconstriction et d'inflammation induites par l'hypoxie provoquent une diminution sensible du débit sanguin rénal. Cet effet d'hypoperfusion du rein est au moins partiellement compensé par l'inhalation du NO, qui provoque une augmentation du débit sanguin rénal, du taux de filtration glomérulaire et du débit urinaire.

Cette étude confirme donc l'effet du NO inhalé, lequel permet de s'opposer aux réactions vasoconstrictrices et inflammatoires systémiques, en réduisant notamment l'adhésion des cellules circulantes. Il en découle un effet bénéfique sur les organes dits fragiles, en particulier sur les fonctions rénales, hépatiques, cardiaques, intestinales et neurologiques du patient.

Exemple 2

5

10

15

20

25

Dans l'exemple qui suit, l'efficacité du médicament selon l'invention a encore une fois été mise en évidence par comparaison des résultats obtenus pour un groupe de 9 porcs recevant le médicament de l'invention comprenant le NO à inhaler avec ceux d'un groupe témoin de 7 porcs ne recevant pas de NO mais recevant plutôt de la nitroglycérine (NTG) au rythme de 40 -100 µg/kg/min.

L'expérience fut menée en quatre temps: (i) mesures physiologiques de base, (ii) phase d'hypertension pulmonaire et systémique induite par une perfusion intraveineuse de phényléphrine (iii) traitement au monoxyde d'azote ou à la nitroglycérine, (iv) phase de récupération par discontinuation de tous les traitements.

Afin de permettre une évaluation des effets dûs à l'inhalation de NO, des cathéters ont été posés dans les uretères, l'aorte et la veine rénale et un marqueur fut injecté en continu. La mesure de la clairance du marqueur permettant de calculer le débit sanguin.

Les résultats obtenus sont figurés dans le tableau ci-dessous.

	Phase i	Phase ii	Phase iii		Phase iv
			NO	NTG	·
pression sanguine	1	1.55	1.60	1.47	0.95
systémique moyenne					
pression veineuse	1	1.70	1.28	1.29	1.08
centrale			·		
pression artérielle	1	1.36	1.15	1.13	1.05
pulmonaire moyenne					
pression auriculaire	1	1.97	1.38	1.25	1.20
gauche					
rythme cardiaque	1	0.94	1.03	1.17	1.03
débit cardiaque	1	0.93	1.02	1.08	0.95
résistance vasculaire	1	1.00	0.97	0.97	1.00
pulmonaire	·				<u> </u>
résistance vasculaire	1	1.65	1.45	1.05	0.99
systémique					

20

15

10

Afin de faciliter la lecture du tableau, les valeurs des mesures pour la phase i ont été volontairement fixées à 1; celles données pour les phases ii, iii, et iv correspondent aux facteurs de corrélation.

25

Cette étude confirme à nouveau l'effet systémique du NO inhalé, lequel permet de réduire notamment la pression auriculaire gauche suggérant un effet de relaxation du ventricule gauche du muscle cardiaque.

WO 98/01142 PCT/CA97/00428

12

Il va de soi que la présente invention peut recevoir aménagements et variantes sans pour autant sortir du cadre de l'invention tel que définit par les revendications qui suivent.

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme il suit:

- Utilisation de monoxyde d'azote en tant que médicament
 à inhaler ou composante d'un médicament à inhaler, destiné à prévenir ou à lutter contre les réactions inflammatoires consécutives à une circulation sanguine extra-corporelle chez l'homme ou l'animal.
- 2. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit médicament est inhalé et est administré à l'homme ou à l'animal au moins durant une partie de la phase de préparation opératoire, durant la phase opération et durant une partie de la phase de récupération postopératoire.
- 3. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 2 caractérisée en ce que ledit médicament à inhaler est administré par intubation orale ou nasale à une concentration efficace.
- 4. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 2 caractérisée en ce que ledit médicament gazeux est aussi administré au moins durant une partie phase opératoire par oxygénateur à membrane.
- 5. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 3 caractérisée en ce que ledit médicament à inhaler est un mélange de gaz comprenant le monoxyde d'azote.
 - 6. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit mélange de gaz comprend le monoxyde d'azote et

5

15

20

au moins un composé choisi dans le groupe forme par N_2 , He, Xe, Ar, Kr, CO_2 , et O_2 .

- 7. Utilisation de monoxyde d'azote selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la concentration de monoxyde d'azote dans ledit médicament à inhaler est comprise entre 0,5 ppm et 80 ppm.
- 8. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 7, caractérisée en ce que ladite concentration de monoxyde d'azote est comprise entre 1 ppm et 40 ppm.
 - 9. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 8, caractérisée en ce que ladite concentration de monoxyde d'azote est comprise entre 3 ppm et 10 ppm, et de préférence, de l'ordre de 5 ppm.
 - 10. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 1 destinée à préserver les fonctions rénales et pulmonaires suite à la circulation sanguine extra-corporelle.
 - 11. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 1 destinée à préserver les fonctions rénales, hépatiques, pulmonaires cardiaques, intestinales et neurologiques suite à la circulation sanguine extra-corporelle.
- 12. Utilisation de monoxyde d'azote selon la revendication 1
 25 destinée à produire un effet relaxant au niveau du ventricule gauche du muscle cardiaque.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Ional Application No PCT/CA 97/00428

TPC 6 A51K33/00 8. PELDS SEARCHED Minimum opcommission is particular flower flower by the extent flower of wasanthaston and IPC 8. PELDS SEARCHED Discommission searched plant from minimum documentation to the extent float search act of the facts searched Discommission searched other from minimum documentation to the extent float search act of the facts searched Everywhite data case consulted during the international search (incree) distal base and, where process, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANY Casephy: Cleans of occument, with induction, where appropriate, of the deterant baseages A MALMROS C ET AL: "Nithric oxide inhalation decreases pullmonary platelet and neutrophit and expression of columnary platelet and neutrophit and control of the facts and control of the facts search terms used) A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophit -mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART I). 1995. L2-L5. XP002042774 see abstract -/ X Special companies of decide decomments: X Further occuments are lasted in the control of and t	A. CLABSI	FICATION OF SUBJECT MATTER		
S. FELDS SEARCHED Warmound Columnation searched (cleas ficacion system followed by dissafcacion symbols) PC 6 AGIX Departmentation searched (cleas ficacion system followed by dissafcacion symbols) Departmentation searched other than minimum documentation to the entent that such adductments are included in the fields searched Exercisin data date consulted during the international search (name of data date and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANY Casegory* Classon of document, with indication, where approximate, of the relevant datases. A MALMROS C ET AL: "Nittric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig* CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5), 05-1995. 845-849, XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs* AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1) PART 1), 1995, L2-L5., XP002042774 see abstract -/ Visit following the partners state of the art which is not considered by or insertious revenues and searched access to understand the protection of the prevents and oxygen in the prevents of the data data data or other the minimational search access to understand the plantage of the search access to understand the plantage of the search access to understand the protection of the prevents and oxygen and prevents as a search plantage or other plantage or the protection of the prevents and oxygen and prevents and preven	IPC b	A61K33/00	•	
S. FELDS SEARCHED Warmound Columnation searched (cleas ficacion system followed by dissafcacion symbols) PC 6 AGIX Departmentation searched (cleas ficacion system followed by dissafcacion symbols) Departmentation searched other than minimum documentation to the entent that such adductments are included in the fields searched Exercisin data date consulted during the international search (name of data date and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANY Casegory* Classon of document, with indication, where approximate, of the relevant datases. A MALMROS C ET AL: "Nittric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig* CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5), 05-1995. 845-849, XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs* AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1) PART 1), 1995, L2-L5., XP002042774 see abstract -/ Visit following the partners state of the art which is not considered by or insertious revenues and searched access to understand the protection of the prevents and oxygen in the prevents of the data data data or other the minimational search access to understand the plantage of the search access to understand the plantage of the search access to understand the protection of the prevents and oxygen and prevents as a search plantage or other plantage or the protection of the prevents and oxygen and prevents and preven		10 start Classification (IBC) as to both appear in significant	same and IPC	
Documentation searched (pleashcatcon system followed by deashcatcon symmoth) TPC 6 ASIK Decumentation assured other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields asserted. Everyone data case consuded during the international assarch (name of data case and international search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Catagory*			senonder and IPC	
Desumentation seatoned other frien minimum documentation to the extent that such additional are included in the fields searched Everyonic data case consisted during the interestional search (name of data base and, where preciosal, search terms used) A MALMROS C ET AL: "Nittric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5), 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1), 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract I Special casegones of seas documents: "A additional ober observation of power interestions of the original properties of the original pr	Minimum oc	cumentation searched (classification system followed by class	ihoeson symbols)	
C. COCLIMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANY Catagory** Clatton of popularity, with indication, where appropriate of the reterant passages. A MALMROS C ET AL: "Nittric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig* CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 05-1996. 845-849., XPRO2042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs* AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XPRO2042774 see abstract -/ **Special casegories of each documents: "	IPC 6	ADIK		
C. DOCLIMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Catagory** Catator of security. Was indication, where appropriate, of the reterant datasages. A MALMROS C ET AL: "Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract **Special desegores of seed documents: "-/ **Special desegores of seed documents: "-/ **A document defining the general state of the art which is not considered to be of language reversed." **Gould one of the second one of what the infinite state of the considered in the considered on the co	Documents	won searched other than minimum documentation to the extent	that such documents are included in the fields	se arched
C. DOCLIMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Catagory** Catator of security. Was indication, where appropriate, of the reterant datasages. A MALMROS C ET AL: "Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract **Special desegores of seed documents: "-/ **Special desegores of seed documents: "-/ **A document defining the general state of the art which is not considered to be of language reversed." **Gould one of the second one of what the infinite state of the considered in the considered on the co			•	
C. DOCLIMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Catagory** Catator of security. Was indication, where appropriate, of the reterant datasages. A MALMROS C ET AL: "Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract **Special desegores of seed documents: "-/ **Special desegores of seed documents: "-/ **A document defining the general state of the art which is not considered to be of language reversed." **Gould one of the second one of what the infinite state of the considered in the considered on the co	Electronic	tata base consulted during the international search (name of da	Ità base and, where practical, search terms us	•a)
A MALMROS C ET AL: "Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5), 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1), 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ X Further documents are lasted in the continuation of box C. Peter family members are lasted in mass. -/ Y Special castigenes of deed documents:				
A MALMROS C ET AL: "Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5), 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1), 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ X Further documents are lasted in the continuation of box C. Peter family members are lasted in mass. -/ Y Special castigenes of deed documents:				
A MALMROS C ET AL: "Nitric oxide inhalation decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5), 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1), 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ X Further documents are lasted in the continuation of box C. Peter family members are lasted in mass. -/ Y Special castigenes of deed documents:	C DOCUM	IENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D MET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract X			he relevant cassages	Relevant to daim No.
decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D MET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract X				
neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract **Special ozagorous of orea documents: "A' document ordining the general state of the art which is not considered to be of baracular newance "See abstract" "A' document ordining the general state of the art which is not considered to be of baracular newance "C' earlier document but bublished on or after the international fising date "C' document which may throw doubts on prority claim(e) or which is dated to establish the bublisation date of another cistoon or ordinar descension as a person shaled or other means "O' document which may throw doubts on prority claim(e) or which is dated to establish the bublisation date of another cistoon or ordinar descension as a person shaled in the soft under the ordinary date and the ordinary date and not ordinary	Α			1-12
extracorporeal circulation in the pig" CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 05-1996. 845-849., XP002042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ *Special desegones of deed documents:				
CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 05-1996. 845-849., XPB02042773 see abstract A GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ *Special ossegonal of sea documenta: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular nevernes 'A' document which may throw doubts on prorify claum(s) or which is stated to stated to the activities and the official stated or other states or other		extracorporeal circulation in	the pig"	
GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ *Special easegones of seed documents: -/ *Occurrent defining the general state of the art which is not considered to be of learnous resevence -E' earlier document but bubbished on or after the international fining date -I' document international but bubbished on or after the international fining date -I' document internation but bubbished on or after the international fining date -I' document internation but bubbished on or after the international fining date -I' document internation are section to see of learnous reservance -E' earlier document but bubbished on or after the international fining date or prompting the principle or international fining date in prompting the principle or international fining date in prompting the prompting to an oral oral oral oral oral oral oral oral		CRITICAL CARE MEDICINE. 24 (5). 05-1996.	
GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ *Special cetegories of oxed documents: -/ *Special cetegories of oxed documents: -/ *A' document defining the general state of the art which is not considered to be of loancoular newwards *Liter document but bubblished after the international filing data or promy date and not in conflict with the application of the art which is not considered to be of loancoular newwards *Special cetegories of oxed documents: *A' document defining the general state of the art which is not considered to be of loancoular newwards *Ixiar document but bubblished on or after the international filing data or promy date and not in conflict with the application of sealed to statellah the substication date of another oxidation or order to sealed to statellah the substication date of another oxidation or order to sealed to statellah the substication date of another oxidation or order to sealed and another oxidation or order to sealed another oxidation or order to sealed another oxidation or order t				
prevents neutrophil—mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ * Special occurrence are lasted in the continuation of box C. Petent tarmly members are lasted in since		see abstract		
radical-dependent leak in isolated rat lungs* AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ * Special observations are listed in the continuation of box C. * Special observations are listed in the continuation of box C. * Special observations are listed in the continuation of box C. * Special observations are listed in the continuation of box C. * Special observations are listed in the continuation of box C. * Special observations are listed in the continuation of box C. * Special observations are seen as a special continuation of observations are considered to be of beartracked and one of control observations but considered to be of beartracked are as the control of the international filing date or arrow date and one of control of the	A	GUIDOT D M ET AL: "Inhaled n	itric oxide	1-12
Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 Name and mating address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patenti		prevents neutrophil-mediated, oxygen		
AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 269 (1 PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 See abstract -/ *Special categories of case documents: -/ *Special categories of case documents: -/ *A' document defining the general state of the art which is not considered to be of barboular newwence *E' earlier document but bublished on or after the international fixing date *T' later occument published after the international fixing date or priority date and not in control with the application but origing to uncertaint the principle of theory uncertified in which is state to establish the budlestion date of another citation or other reacher reason (as specified) Patent farmly members are issued in ennes. *Special categories of case documents:			lated rat	
PART 1). 1995. L2-L5., XP002042774 see abstract -/ *Special categories of oned documents: -/ *A' document defining the general state of the art which is not consistent to be of bartisular relevance: *C agrier document but bubbished on or after the international filing date *C document which may throw doubts on priority claim(s) or which is asked to astablish the subtrication date of another orbabon or other special properties and a specified) *O' document referring to an oral oral oraciosure, u.e. eshibition or other means *Date of the actual completion of the international search *Authorized officer		AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOG	Y, 269 (1·	
* Special designes of died documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of bancoular relevance. 'E' earlier document bublished after the international filing date or promy date and not in confide two three acceptation but cred to understand the principle or theory underlying the invention in the filing date. 'L' document which may throw doubts on profity claim(s) or which is acted to establish the publication date of another citation or other researce (as accepted). 'C' document referring to an oral descretaire, use, eshibition or other means. 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed invention. 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an invention along the means of priority date and in the credit of understand the principle or theory underlying the invention. 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an invention along the means of priority date in the action of the international filing date or means of principle or theory underlying the invention. 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an invention along the invention of univolve an invention along the international priority date in controlled and invention or claim of the international priority underlying the invention. 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to univolve an invention along the invention of univolve an invention along the invention of univolve an invention and the original and invention and i	<u> </u>	PART 1). 1995. L2-L5., XP0020	142774	
Further adduments are listed in the continuation of box C. Patent farmly members are listed in annel. The special categories of oxed documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance; the claimed in the principle of theory underlying the invention of the principle of the princ		see abstract		
*Special paragraphs of paragra			-/	
*Special paragraphs of paragra			,	j
*Special paragraphs of paragra				
*Special paragraphs of paragra				1
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of barboutar relevance. "E" earlier document but published on or after the international filing date. "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is said to establish the substication date of another other means. "O" document referring to an oral discissive, use, exhibition or other means. "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date estamed. Date of the actual compliation of tine international search. Date of the actual compliation of the international search. Name and making address of the ISA. European Paterit Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 NV Reservis.	X Fu	orther documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are es	led in enne1.
A document defaulting the general state of the art which is not considered to be of barboular relevance. *E* earlier document but bublished on or after the international filing date. *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is state to establish the publication date of another citation or other means. *O* document reterming to an oral disclosure, use, eshibation or other means. *P* document published prior to the international filing date but leter than the priority date discrete. *Date of the actual complication of the international search. *Date of the actual complication of the international search. *Authorized officer. *Authorized offi	* Special	ostegories of oited documents :	"T" later occument published after the	international filing data
"E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is sated to establish the substitution date of another orbin relevance reason (as. specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date estamed Date of the actual complication of tine international search Date of the actual complication of the international search Name and making address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NIL - 2280 NV Reservice. "X" document of particular relevance; the claimed in whence in whence in whence in whence it is never the document of particular relevance; the claimed in whence in whence in whence it is never the document of particular relevance; the claimed in whence in whence it is never the claimed in whence in whence it is never the claimed in the document of particular relevance; the claimed in which is never the claimed in	'A' docui	ment defining the general state of the art which is not	cited to understand the principle (or theory underlying the
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is sted to establish the publication date of another citation or other section resource reacon (as associated) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document bublished prior to the international filing date but lister than the priority date cisimed Date of the actual complication of the international search To ctober 1997 Name and making address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NIL - 2280 NY Reservice. Provious an eventive step when the document is busined in the carnot ob considered to invoice an inventive step when the document is commissed in one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is commissed with one or more other such document is such or means and commissed with one or more other such document is such or means and commissed with one or more other such document is such or means and commissed with one or more other such document is such or means. "A" document is busined to cannot be advanced in the same threat or more other such document is such or means. "A" document is personal such or means and such or means. "A" document is personal such or means. "A" document	'E' carte	or document but published on or after the international	"Y" document of particular relevance:	the claimed invention
which is staid to establish the subtoation date of another crashon or other especial reason (as specified) "O" document retarning to an oral disclosure, use, eshibation or other means "P" document published prior to the international filting date but later than the priority date distinct. Date of the actual compliation of the international search 7 October 1997 Name and missing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentisan 2 NLI - 2280 NV Reservice.	7 . 4000	ment which may throw doubts on priority claim(s) or	involve an inventive step when th	e document is laken altine
observements *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date distinct. *B* document member of the same patent family Date of the actual compliation of the international search *Date of making of the international search patent family *A* document member of the same patent family *Date of making of the international search patent family **Totober 1997 **Name and making address of the ISA **European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2** **NIL - 2280 HV Reservé.	white	oh is sted to establish the publication date of another bon or other appeals resion (as appealed)	cannot be consupered to tryone i	FU SAGUDAG PIGD MUSU DIG
P dooument published prior to the international filling date but later than the priority date distinct Date of the actual compliation of the international search 7 October 1997 Name and missing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentisan 2 NL - 2280 NV Reservice.			ments, such compination being o	phone as a balance skyled
Date of the actual completion of the international search 7 October 1997 Name and making address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NI 2280 HV Resents	P' door	ment published prior to the international filing date but		stent family
Name and making address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentisan 2 AL - 2280 MV Resents	1		Date of making of the internations	seeran report
Name and making address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentisan 2 AL - 2280 MV Resents		7 October 1997	17.10	.97
Name and making accurate of the 12. Series Patentiaan 2 NII - 2280 MV Resents	-			
NL - 2280 HV Finewall Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 65) epo nl.	Name an	European Patent Office, P.B. 5818 Patentisan 2		•
Fax: (+31-70) 340-3016		Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,	Leherte, C	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ins. donal Application No PCT/CA 97/00428

Category *	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHOLLET-MARTIN S ET AL: "Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation" AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, 153 (3). 03-1996. 985-990., XP002042775 see abstract	1-12
	·	
	·	
,		
		·
		·

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

metional application No.

PCT/CA 97/00428

Box! Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. X Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Remark: Although claim(s) 1-12 is(are) directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
 Claims Nos. because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional aearch fees were timely paid by the applicant, this international Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest The additional search less were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n° PCT/CA 97/00428

A. CLAS	SEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE			
IPC	· · · · ·			
	sification internationale des brevets (CIB) ou à la fois		a CIB	
	AINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE			
Documentatio	n minimale consultée (système de classification suivi des s	symboles de classement)		
IPC				
recherche	n consultée autre que la documentation minimale dans la m			
Base de donne recherche util	ées électronique consultée au cours de la recherche internat isés)	ionalo (nom de la base de données, et :	si cola est réalisable, termes de	
C. DOCUN	MENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Cattegorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indicat	ion des passages pertinents	n° des revendications visées	
A	MALMROS C ET AL: "Nitric oxide decreases pulmonary platelet and neutrophil sequestration during extracorporeal circulation in th CRITICAL CARE MEDICINE, 24 (5). 845-849., XP002042773	e pig"	1-12	
A	voir abrégè GUIDOT D M ET AL: "Inhaled nitr prevents neutrophil-mediated, ox radical-dependent leak in isolat lungs" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, PART 1). 1995. L2-L5., XP0020427	kygen ed rat 269 (1	1-12	
	voir abrégè			
	·	-/		
X Voir	la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents.	Les documents de familles de b		
"A" docum	ries spéciales de documents cités : ent définiesant l'état général de la technique, n'étant pas considéré e particulièrement pertinent	date de priorité et n'appartenant ; mais cité pour permettre de co constituant la base de l'inventio		
après (ent antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou cette date tent pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou	"X" document particulièrement pert peut être considérée comme ne activité inventive par rapport si	inent; l'invention revendiquée ne suvolle ou comme impliquant une a document considéré isolément	
cité po une ra	cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour "y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne une raison spéciale (telle qu'indiquée) pour être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque			
exposi	exposition ou tous autres moyens nature, cette combinaison etam evidente pour une personne du			
de pri	de priorité revendiquée			
1	nelle la recherche a été effectivement achevée 7 October 1997	17.10.97	·	
Nometadr	esse postale de l'administration chargée de la recherche	Fonctionnaire autorisé		
internationale European Patent Office, P.B. 5818 Patentinan 2 NL - 2280 HV Repowrk Tel. (+31-70) 340-2040, Tz. 31 651 epo nl. n° de téléphone n° de téléphone				

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/CA 97/00428

C (suite).	DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertin	n° des revendications	nº des revendications visées			
A	CHOLLET-MARTIN S ET AL: "Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation" AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE, 153 (3). 03-1996. 985-990., XP002042775 voir abrégè	1-12				
!						
			•			

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/CA 97/00428

	N. O
Cadre I	Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)
Conform	nément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants :
1. X	Les revendications nes se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :
R	demark: Although claim(s) 1-12 is(are) directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.	Les revendications ner se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions presentes pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :
3.	Les revendications n° sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformement aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).
Cadre I	I Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)
L'admir	nistration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir :
1.	Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2.	Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3.	Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n ^e :
4.	Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications ne
Rems	rque quant à la réserve Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant. Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.